

SÉRIE A, N° 2015

N° D'ORDRE : 2882

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Jean LAVOLLAY

Docteur de l'Université de Paris (Sciences)
Maître de Recherches

2^e THÈSE. — Etat actuel du problème de la structure de la vitamine P
et de son rôle fonctionnel.

Soutenues le décembre 1942, devant la Commission d'examen

MM. JAVILLIER, *Président.*

AUBEL
MONNIER } *Examineurs.*

PARIS

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1942

SÉRIE A, N° 2015

N° D'ORDRE : 2882

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Jean LAVOLLAY

Docteur de l'Université de Paris (Sciences)
Maître de Recherches

2^e THÈSE. — Etat actuel du problème de la structure de la vitamine P
et de son rôle fonctionnel.

Soutenues le décembre 1942, devant la Commission d'examen

MM. JAVILLIER, *Président.*

AUBEL	}	<i>Examineurs.</i>
MONNIER		

PARIS

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1942

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyens honoraires . . . M. MOLLIARD.

M. CH. MAURAIN.

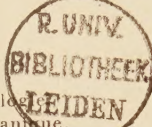
Doyen M. P. MONTEL, *Professeur*, Théorie des fonctions.

Professeurs honoraires

LÉON BRILLOUIN.
AUGER.
DANGEARD.
LESPIEAU.
VESSIOT.
PORTIER.
LAFICQUE.

G. BERTRAND.
CH. FABRY.
LÉON BERTRAND.
WINTREBERT.
DUBOSQ.
BOHN.
RABAUD.

CAULLERY.
CARTAN.
E. BOREL.
A. COTTON.
J. DRACH.
M. GUICHARD.
LABROUSTE.



PROFESSEURS

Charles PÉREZ . . . T Zoologie.
L. BLANCHINGHEM . . T Botanique.
G. JULIA T Analyse supérieure et Algèbre supérieure.
C. MAUGUIN . . . T Minéralogie.
A. DENJOY . . . T Géométrie supérieure.
L. LUTAUD . . . T Géographie physique et Géologie dynamique.
G. BRUHAT . . . T Physique.
E. DARMOIS . . . T Enseignement de Physique.
A. DEBIERNE . . . T Physique générale et Radioactivité.
L. DUNOYER . . . T Chimie physique.
M. JAVILLIER . . . T Chimie biologique.
Henri VILLAT . . . T Mécanique des fluides et applications.
Ch. JACOB T Géologie.
P. PASCAL T Chimie générale.
M. FRÉCHET . . . T Calcul des Probabilités et Physique mathématique.
E. ESCLANGON . . . T Astronomie.
H. BÉGHIN T Mécanique physique et expérimentale.
FOCH T Mécanique expérimentale des fluides.
PAUTHENIER . . . Recherches Physiques.
De BROGLIE . . . T Théories physiques.
CHRÉTIEN Optique appliquée.
PRENANT T Anatomie et Histologie comparées.
VILLEY Mécanique physique et expérimentale.
COMBES T Physiologie végétale.
GARNIER T Application de l'analyse à la géométrie.
PÉRÉS T Mécanique rationnelle.
HACKSPILL T Chimie minérale.
TOUSSAINT Technique Aéronautique.
M. CURIE Physique (P. C. B.).

G. RIBAUD T Hautes températures.
CHAZY T Mécanique rationnelle.
GAULT Chimie (P. C. B.).
CROZE T Physique théorique et Physique céleste.
DUPONT T Théories chimiques.
VALIRON T Calcul différentiel et intégral.
BARRABÉ Géologie structurale et géologie appliquée.
MILLOT Biologie animale (P. C. B.).
F. PERRIN Théories physiques.
VAYON T Analyse et mesures chimiques.
G. DARMOIS . . . T Mathématiques générales.
CHATTON T Biologie maritime.
AUBEL Chimie biologique.
J. BOURCART . . . Géographie physique et Géologie dynamique.
M^{me} JOLIO-CURIE . . Physique générale et Radioactivité.
PLANTEFOL . . . T Botanique.
CABANNES T Recherches physiques.
GRASSÉ T Zoologie (Evolution des êtres organisés).
PRÉVOST Chimie organique.
BOULIGAND Mathématiques.
CHAUDRON Chimie (P. C. B.).
WYART Minéralogie.
TEISSIER Zoologie.
MANGENOT Biologie végét. (P. C. B.).
P. AUGER Physique.
MONNIER Physiologie générale.
PIVETEAU Géologie.
ROCARD Physique.
H. CARTAN Calcul différentiel.
SCHAEFFER T Physiologie générale.
LAFFITTE Chimie (P. C. B.).

Secrétaire A. PACAUD.

Secrétaire honoraire . . . D. TOMBECK.

État actuel du problème de la structure de la Vitamine P et de son rôle fonctionnel

Dans une note préliminaire très brève RUSZNYAK et SZENT-GYÖRGYI (1) annoncèrent, en 1936, que diverses observations d'ordre chimique et clinique les amenaient à considérer que l'acide ascorbique est accompagné dans la nature d'une autre substance active au cours du scorbut. Le second facteur agirait sur la perméabilité capillaire, tandis que l'acide ascorbique pur serait sans action. Les extraits de Paprika et le jus de Citron contiennent cette substance et sont efficaces sur les purpuras hémorragiques de type vasculaire. Des injections intraveineuses d'extraits rétablissent, chez l'Homme, la perméabilité capillaire à sa valeur normale et les protéines ne franchissent plus les parois capillaires.

Le fractionnement des extraits donne un produit actif qui serait un glucoside d'une substance du groupe de la flavone.

Cette substance jouerait chez les animaux un rôle vitaminique.

Les mêmes auteurs donnaient, la même année, un important article à la *Deutsch. Mediz. Wochschr.*, en collaboration avec ARMENTANO, BENTSATH et BERES (2) intitulé : « Sur l'influence des substances du groupe de la flavone sur la perméabilité des capillaires. Vitamine P ». Ce travail remarquable mérite d'être examiné avec la plus grande attention. Les idées qu'il développe sont extrêmement intéressantes. Ce premier mémoire apparaît d'ailleurs, avec le recul du temps, comme très supérieur à ceux qui l'ont suivi.

(1) RUSZNYAK et SZENT-GYÖRGYI, *Nature*, 138, 27, 1936.

(2) ARMENTANO, BENTSATH, BERES, RUSZNYAK et SZENT-GYÖRGYI, *Dtsch. Med. Wochschr.*, 62, 1325-1328, 1936.

L'importance des idées exprimées par SZENT-GYÖRGYI oblige à citer son propre texte (1) :

« L'analyse des systèmes d'oxydation, principalement des systèmes peroxydasiques, dans le régime végétal, a conduit à la découverte de l'acide ascorbique. Aussitôt après la découverte de cet acide, l'un de nous a recherché la substance qui unissait l'acide ascorbique à la peroxydase, formant ainsi un système couplé d'oxydo-réduction.

L'analyse a conduit à une substance qui rappelait les *flavonols* par quelques-unes de ses propriétés, mais qui s'en différenciait totalement par certaines autres. On a émis l'hypothèse que cette substance avait les caractères d'une vitamine. Une analyse plus poussée dans ce sens n'a pas été possible par suite du manque d'un animal convenant aux essais ; on avait l'espoir que des progrès ultérieurs seraient obtenus grâce à des états pathologiques spontanés ».

Il est extrêmement curieux de constater que c'est la recherche d'une substance appartenant au système d'oxydation peroxydasique des plantes qui devait conduire à la notion de vitamine P. Ce système imaginé par SZENT-GYÖRGYI n'a été découvert que deux ans plus tard par HUSZAK (Peroxyde-Peroxydase-flavone-acide ascorbique). Les auteurs indiquent, dans leur mémoire, les méthodes qu'ils ont utilisées pour fractionner le jus de Citron. Ils obtiennent, en définitive, une substance cristallisée, dont ils donnent la composition élémentaire. Cette composition est très voisine de celle de l'*hespéridine* (trihydroxy 5,7,3' methoxy 4' flavanone-rhamnoglucoside), mais ils ne le signalent pas.

C : 51,77 %	H : 6,00 %	OCH ₃ : 5,14-5,18 %	(Citrine)
— 54,95	— 5,55	— 5,68	(Hespéridines)

Ils disent que leur substance, dénommée dès lors « Citrine », apparaît comme un « diglucoside d'une substance du groupe de la flavone ».

« La « Citrine », comparée aux autres substances du groupe « des flavones, présente une réactivité très élevée, spécialement « vis-à-vis des agents oxydants. Contrairement à la plupart des « autres matières colorantes benzopyroniques, la substance a « tendance à former des produits d'oxydation labiles et fortement colorés ».....

(1) Traduit de l'allemand.

« Contrairement aux autres flavones, la substance est attaquée
« par la polyphénoloxydase de la pomme de terre, avec forma-
« tion rapide d'une quinone brune. Le système peroxyde-proxy-
« dase attaque également la substance avec formation rapide
« de quinones colorées. Si on ne laisse pas aux quinones le
« temps d'évoluer, elles peuvent être à nouveau instantané-
« ment réduites par l'acide ascorbique. La substance a donc la
« faculté d'intervenir dans la réaction entre l'oxydase des poly-
« phénols et l'oxygène, c'est-à-dire la peroxydase et l'eau oxygé-
« née d'un côté et l'acide ascorbique de l'autre. Cela signifie que
« la substance pourrait faire partie dans la plante d'un système
« d'oxydation ».

Au sujet des effets cliniques de la « Citrine », les auteurs rapportent une série d'observations portant sur des affections variées.

Dans chacun des cas on a suivi l'amélioration clinique des patients et l'on a d'autre part procédé aux déterminations suivantes : a) *Mesure de la résistance capillaire*, en déterminant quelle est la dépression qu'il faut exercer sur une région déterminée de la peau pour provoquer l'apparition d'un hématome (1); b) *Mesure de la perméabilité des parois des capillaires* aux protéines par la *méthode de Landis* (2). Au moyen d'un brassard réalisant une compression de 40 cm. de mercure on réalise une stase sanguine de 30 min.; on prélève ensuite du sang veineux au bras intéressé et à l'autre bras, et l'on analyse les deux sangs. L'hématocrite permet de calculer la fuite d'eau du côté où la stase a été provoquée; le dosage des protéines du sérum permet de calculer, compte tenu de la fuite d'eau, la valeur de la fuite éventuelle des protéines au travers des parois capillaires.

L'injection intraveineuse quotidienne de « Citrine » a provoqué le retour à la normale de la résistance capillaire des sujets chez lesquels cette résistance était anormale; chez plusieurs malades la perméabilité aux protéines a été ramenée à des valeurs normales; enfin les hémorragies cutanées ont disparu chez les sujets atteints de purpura. Les auteurs remarquent en outre que leur substance guérit le purpura vasculaire et qu'elle n'a presque pas d'action dans les cas de purpura thrombopénique.

(1) Méthode de BORBELY (*M. m. W.*, 1930, p. 886).

(2) Cité d'après EPPINGER, KAUNITZ et POPPER. *Die seröse Entzündung*. Wien, 1935.

La perméabilité des capillaires aux matières protéiques se rencontre dans beaucoup d'affections (Inflammation séreuse d'EPPINGER (1)). Cette perméabilité est réduite sous l'effet de la « Citrine », c'est pourquoi les auteurs désignent la substance sous le nom de « *vitamine de perméabilité* ».

Il faut noter qu'après avoir annoncé « l'influence des substances du groupe de la flavone » SZENT-GYÖRGYI semble attribuer des propriétés exceptionnelles à la substance qu'il a isolée, la « Citrus flavone » ou « Citrine ». Les effets thérapeutiques de la quercitrine et de la rhamnétine « n'ont encore donné, dit-il, aucun résultat probant ». Ces substances provoqueraient chez les patients fièvre et collapsus. L'activité des autres dérivés de la flavone n'est donc pas envisagée dans ce travail (2).

Après ces fulgurants débuts, la question de la vitamine P allait avoir à franchir une période assez trouble.

L'activité clinique de la « Citrine » était bien établie. Mais SZENT-GYÖRGYI voulut établir la nature vitaminique de son extrait. Considérant l'hémorragie comme un cas limite de la perméabilité capillaire, il suppose que les phénomènes hémorragiques du scorbut sont l'effet de la carence en vitamine P (3). Des Cobayes soumis au régime scorbutigène meurent au bout de 28 jours après avoir perdu du poids et présentent de nombreuses hémorragies à l'autopsie. Un groupe d'animaux soumis au même régime, mais recevant 1 mgr. de « Citrine » par jour ont vécu plus longtemps (44 jours), la chute de poids a été moins rapide, le nombre et l'importance des hémorragies ont été sensiblement restreints. La nature vitaminique de la « Citrine » paraît bien établie ; la vitamine P semble posséder une action spécifique sur le système capillaire. Le titre même du travail indique que les auteurs attribuent cette action aux « flavones ».

Quant à la nature chimique de la « Citrine », BRUCKNER et SZENT-GYÖRGYI (4) indiquent, peu après, que leur substance cristallisée se compose d'*hespéridine* et d'un *glucoside d'ériodictyol*.

(1) EPPINGER, *loc. cit.*

(2) Sur les propriétés physiologiques des dérivés de la flavone les travaux antérieurs de FUKUDA et de CZIMMER avaient déjà apporté des faits intéressants.

(3) BENTSATH, RUSZNYAK et SZENT-GYÖRGYI, Nature vitaminique des flavones (*Nature*, 138, 798, 1936).

(4) BRUCKNER et SZENT-GYÖRGYI, Chemical Nature of Citrin (*Nature*, 138, 1057, 1936).

Il y aurait prédominance de l'hespéridine et l'ériodictyolglucoside proviendrait d'un processus naturel de déméthylation de l'hespéridine.

Ces deux corps sont deux formes différentes de la « flavanone » des oranges et des citrons.

BENTSATH, RUSZNYAK et SZENT-GYÖRGYI (1) précisent leur position dans une nouvelle note (1937). Des Cobayes soumis au régime scorbutigène sont partagés en plusieurs groupes : un groupe au régime de base, un groupe au régime plus hespéridine (P. F. 261), un groupe au régime plus *déméthylhespéridine* ; un groupe au régime plus quercitrine.

Les animaux recevant de l'hespéridine ou de l'hespéridine déméthylée (ériodictyoside) se sont comportés comme ceux qui recevaient de la « Citrine » dans l'expérience précédemment décrite. Le *quercitroside s'est montré inactif*.

Le scorbut expérimental est donc une avitaminose mixte C et P.

L'hespéridine et l'ériodictine sont actifs. Le quercitroside ne l'est pas. La différence essentielle entre la quercitrine et l'hespéridine porte sur les atomes de C 2 et 3 ; ces atomes sont donc d'une importance spéciale. La structure *flavanonique* est donc indispensable ; le flavonol correspondant n'a pas d'action vitaminique.

En résumé, *l'activité vitaminique P dépend de la structure flavanonique*.

Cependant, la même année, ZILVA (2) reprend, sur le Cobaye soumis au régime scorbutigène des expériences analogues ; ses résultats sont en opposition formelle avec ceux des auteurs hongrois.

La « Citrine » préparée à partir du jus de Citron par la méthode de SZENT-GYÖRGYI ne modifie pas sensiblement les symptômes du scorbut expérimental. Elle ne provoque en particulier aucune différence dans la fréquence et l'intensité des hémorragies.

L'hespéridine et l'ériodictyol se montrent également incapables de modifier ces symptômes.

L'auteur estime que les résultats observés par SZENT-GYÖRGYI proviennent probablement de la présence d'une petite quantité d'acide ascorbique dans ses préparations. Cependant, il est en

(1) BENTSATH, RUSZNYAK et SZENT-GYÖRGYI, Vitamin P (*Nature*, 139, 326, 1937).

(2) ZILVA, Vitamin P (*Biochem. J.*, 31, 915, 1937 ; *Nature*, 140, 588, 1937).

contradiction absolue avec lui au sujet de l'héspéridine pure à laquelle il dénie toute activité vitaminique.

BENTSATH et SZENT-GYÖRGYI (1) assurent alors que l'activité vitaminique des flavanones au cours du scorbut expérimental considéré comme une avitaminose mixte C et P, et étudiée dans plusieurs laboratoires, s'avère parfois positive et d'autres fois inexistante. Ils affirment que pour manifester son action, la vitamine P réclame la présence de petites quantités d'acide ascorbique.

L'existence même d'une vitamine P était mise en doute, la même année par MOLL (2) : les symptômes des Cobayes privés de vitamine C, ou recevant des traces d'acide ascorbique ne sont modifiés ni par l'héspéridine ni par l'héspérotol.

SZENT-GYÖRGYI (3) fait le point de la question en 1938 ; il rappelle que le mélange de flavanones extraites du Citron (la « Citrine ») exerce une action favorable sur la fragilité et sur la perméabilité des capillaires.

Le mélange comporte de l'héspéridine et de l'ériodictine ou héspéridine déméthylée. L'héspéridine étant insoluble dans l'eau et l'ériodictine y étant soluble, ce dernier corps peut être seul utilisé en injections intraveineuses. Avec ses collaborateurs, il avait cru pouvoir démontrer le caractère vitaminique de la « Citrine ». ZILVA n'a pu reproduire ses expériences. Les propres essais entrepris ultérieurement par SZENT-GYÖRGYI lui-même ont donné également des résultats négatifs. Il reste acquis cependant l'effet curatif de la « Citrine » sur divers états pathologiques intéressant les capillaires. La « Citrine » contiendrait, en plus des flavanones, un peu de quercétol, flavonol qui serait cause de l'hypotension passagère qui suit l'injection intraveineuse de la substance.

SZENT-GYÖRGYI s'était à l'origine tourné vers les flavones parce qu'il avait envisagé l'intervention de ces principes végétaux dans les phénomènes d'oxydation de l'acide ascorbique. HUSZAK (4) fait, en 1938, l'importante découverte suivante : le système composé de peroxyde et de peroxydase n'oxyde l'acide ascorbique

(1) BENTSATH et SZENT-GYÖRGYI, Vitamine P (*Nature*, 140, 426, 1937).

(2) MOLL, La question de la vitamine P (*Klin. Wochschr.*, 16, 1653, 1937).

(3) SZENT-GYÖRGYI, Méthodes de préparation de la Citrine (*Zeit. physiol. Chem.*, 1938, 255, 126-31).

(4) HUSZAK, *Hoppe Seyler's Z.*, 247, 1937, 239.

qu'avec une vitesse restreinte. Or, l'addition de certains diphénols à ce système permet l'oxydation rapide de l'acide ascorbique. Certains dérivés de la flavone sont à cet égard très actifs, par exemple, le quercétol. Parmi les dérivés flavanoniques, l'ériodictyol est également actif (deux OH phénoliques en ortho) tandis que l'hésperidine est rigoureusement inactive (cette substance ne peut donner naissance à une orthoquinone).

Le système d'oxydation suivant est dès lors proposé par SZENT-GYÖRGYI, pour rendre compte des phénomènes respiratoires dans les plantes à peroxydase :

- I. Acide ascorbique + acide ascorbique oxydase $\rightarrow$ acide déhydro-ascorbique + H_2O_2 .
- II. H_2O_2 + peroxydase + flavone + acide ascorbique $\rightarrow$ acide déhydro-ascorbique.

L'activité physiologique des substances dérivées de la phényl-benzo- γ -pyrone trouve dès lors une base d'ordre biochimique, n'intéressant il est vrai que les végétaux, l'intervention de la « flavone » comme coferment d'un système fermentaire.

Il semble que SZENT-GYÖRGYI attribue, depuis cette découverte, aux mêmes substances une fonction analogue dans l'organisme animal et c'est vraisemblablement pour cette raison qu'il affirme que la « Citrine » réclame, pour manifester son action vitaminique, la présence d'une petite quantité d'acide ascorbique à défaut de laquelle elle reste sans effet.

Que l'acide ascorbique soit accompagné dans la nature de substances actives sur la résistance et sur la perméabilité des capillaires, le fait en a été confirmé par plusieurs auteurs. On citera les expériences cliniques de SCARBOROUGH, de FRANKE, de ZACHO, etc.

Les expériences de ZACHO (1) ont montré en outre, que les extraits de fruits contiennent des substances susceptibles d'accroître la résistance capillaire des cobayes soumis au régime scorbutigène. Les animaux scorbutiques présentent une fragilité capillaire qui n'est pas améliorée par l'acide ascorbique ; la résistance des vaisseaux retourne à sa valeur normale sous l'effet d'extraits préparés par la technique de SZENT-GYÖRGYI.

J'ai préparé, en 1940, des extraits d'écorces d'agrumes par une technique qui réalisait une simplification de celle de SZENT-

(1) CHIRAY, LAVOLLAY, et MASCHAS, *La Revue du Foie*, t. 1, n° 1, 53, 1942.

Györgyi et permettait d'obtenir la fraction flavonique et flavanonique de ces écorces. L'hespéridine, considérée comme inactive, était séparée et rejetée.

Nous avons trouvé que les extraits augmentent la résistance capillaire de l'Homme et déterminent la polyurie (injections intraveineuses de 20 mgr. par jour) (1). Administrés au Cobaye scorbutique ou non, ils en accroissent la résistance capillaire (2).

Avec CHIRAY, MASCHAS, Mlle PATIN et SEVIN nous avons repris cette année l'expérimentation chez l'Homme d'un extrait d'écorces d'oranges préparé avec SEVESTRE par une méthode encore plus simple.

Le sujet est un cirrhotique dont la résistance capillaire était très abaissée. On a jugé des effets de la substance :

1° par la mesure de la résistance capillaire, exprimée en cm. de Hg de la dépression, exercée pendant un temps très court, qui détermine l'apparition d'un hématome sur l'avant-bras ;

2° par la méthode de LANDIS, déjà décrite, et dont les résultats sont rendus plus démonstratifs par le dosage de la sérine et de la globuline.

Le malade a reçu 20 mgr. d'extraits par jour, en injections intraveineuses, avec une interruption entre le 29 octobre et le 6 novembre. Les résultats figurent ci-dessous :

	6 octobre	29 octobre	Dimi- nution de la fuite %	6 novem- bre	Dimi- nution de la fuite %	26 novem- bre
Fuite d'eau %...	31,7	23,9	— 24	27,2	— 14	10,53
Fuite de protéines %.....	3,62	2,86	— 21	2,24	— 38	0,35
Fuite de sérine %.	1,70	1,50	— 12	1,14	— 33	0,13
Fuite de globuline %.....	1,92	1,31	— 32	1,10	— 43	0,23

En même temps, la résistance capillaire, anormalement basse au début (< 20 cm.) s'est constamment améliorée, au point d'atteindre 31 cm. le 6 nov. (La valeur normale est comprise entre 35 et 40 cm.).

(1) CHIRAY, LAVOLLAY et MASCHAS, *La Revue du Foie*, t. 1, n° 1, 53, 1942.

(2) SEVIN, Expériences inédites.

Les extraits d'Orange ont donc une action très favorable sur la résistance et sur la perméabilité des capillaires.

Dès 1940, j'avais fait l'hypothèse de travail suivante (1). Le tonus des capillaires est contrôlé par une hormone, l'adrénaline. S'il existe des substances exogènes capables de modifier la résistance de ces vaisseaux et leur perméabilité, il est permis de supposer qu'elles exercent cet effet en modifiant, en exaltant l'action de l'adrénaline. Cette hormone s'oxydant avec une très grande rapidité, avec ou sans l'intervention d'enzymes, l'effet d'une substance active sur la résistance capillaire peut être dû à une inhibition de l'oxydation de l'adrénaline.

Il est à noter que, d'après cette hypothèse, une telle substance agirait sur le contrôle nerveux des vaisseaux.

Conformément à cette hypothèse, nous avons trouvé avec NEUMANN (2) que mes extraits d'écorces d'agrumes avaient *une forte action inhibitrice de l'autoxydation de l'adrénaline*.

Nous avons alors recherché comment se comportent, à cet égard, différents dérivés de la flavone et les o., m. et p. diphénols.

Un certain nombre de dérivés de la flavone se conduisent en inhibiteurs de l'oxydation de l'adrénaline : le quercétol, le quercitrosode, le rutoside, le morinol, le lutéolol, le rhamnétol, la rhamnétine, etc. Les dérivés de la flavanone : hespéridine et naringoside n'ont que peu ou pas d'action. (Quant aux diphénols ils sont des catalyseurs positifs de l'oxydation de l'adrénaline.)

Les mêmes substances, ajoutées en très faible proportion aux bains de liquide de tyrode, prolongent de beaucoup les effets pharmacodynamiques de l'adrénaline (3) (inhibition de l'intestin isolé de Cobaye ; contraction de la vésicule séminale du Cobaye ; contraction de l'utérus de Lapine vierge) NEUMANN et moi-même nous avons pu démontrer que cette prolongation d'action de l'adrénaline sur les organes isolés est directement liée au maintien de l'adrénaline sous forme active 4) (inhibition de son oxydation).

Les substances inhibitrices de l'autoxydation de l'adrénaline témoignent chez le Cobaye de la propriété d'accroître la résis-

(1) LAVOLLAY et NEUMANN, *C. R.*, 1941, 212, 251.

(2) *Ibid.*

(3) LAVOLLAY, *C. R. Soc. biol.*, 135, 1941, 1193.

(4) LAVOLLAY, *C. R.*, 24, 287-290, 1942.

tance capillaire (1). Pour cette activité physiologique les dérivés de la flavone se rangent sensiblement dans le même ordre que pour leur activité inhibitrice de l'oxydation de l'adrénaline.

En recherchant les effets des mêmes dérivés de la flavone sur l'oxydation enzymatique de l'adrénaline, nous avons trouvé avec NEUMANN que l'oxydation peroxydasique de l'adrénaline par la peroxydase et l'eau oxygénée, réaction qui, dans les conditions de l'expérience, réclame un temps de l'ordre de l'heure est très fortement activée par des traces de ces substances, au point de devenir pratiquement instantanée (2).

Le système de SZENT-GYÖRGYI et HUSZAK, valable chez les végétaux a donc son pendant dans le règne animal : peroxyde—peroxydase—flavone—adrénaline → adrénochrome. (L'hespéridine est inactive dans ce système.)

Pour l'étude de l'action des dérivés de la flavone sur les effets physiologiques de l'adrénaline *in vivo*, nous avons choisi comme test, avec PARROT, la contraction de la membrane nictitante du Chat. Les substances dérivées de la phénylbenzo- γ -pyrone ne manifestent pas d'action sensible sur les effets physiologiques de l'adrénaline.

C'est pourquoi nous avons étudié des corps de constitution voisine, afin de rechercher si certains ne posséderaient pas à la fois la propriété d'accroître la résistance capillaire et celle de prolonger *in vivo* les effets de l'adrénaline.

Nous avons trouvé que la catéchine : 3, 5, 7, 3' 4' pentahydroxyphényl-benzo- γ -pyrone réunit ces propriétés. Une seule injection intra-péritonéale de 2 mgr. de catéchine élève de plusieurs centimètres de mercure la résistance capillaire du Cobaye déterminée 24 heures plus tard. L'injection intraveineuse de quantités de cette substance de l'ordre du centigramme provoque chez le Chat, une amplification importante de la contraction de la membrane nictitante provoquée par une perfusion continue d'adrénaline dans le sérum physiologique.

En résumé, les dérivés de la flavone, et surtout ceux du flavonol présentent, à des degrés divers, l'activité vitaminique (3). Cette activité revêt seulement toute sa puissance chez une

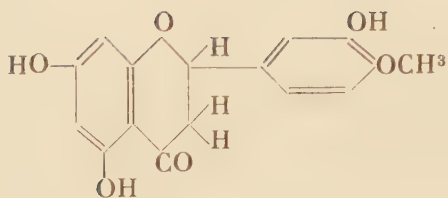
(1) SEVIN, Expériences inédites.

(2) LAVOLLAY et NEUMANN, *C. R.*, 213, 193-195, 1941.

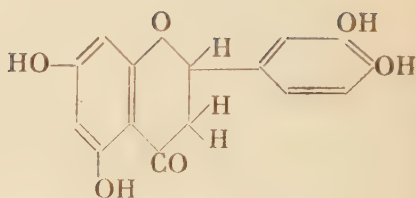
(3) Des recherches sont en cours sur l'activité probable des anthocyanidols, substances actives sur le système capillaire dont elles déterminent la contraction (CZIMMER).

substance de constitution voisine, mais très différente, la catéchine. *Nous réservons donc à cette substance le nom de vitamine P.* Du point de vue structural, SZENT-GYÖRGYI attribuait la propriété vitaminique aux dérivés de la flavanone : nos recherches antérieures avaient montré que cette propriété appartient aux dérivés de la phénylbenzo- γ -pyrone, mais la substance qui, par son activité mérite le nom de vitamine est un dérivé du phénylchromane, comme l'est une autre vitamine, la vitamine E (1).

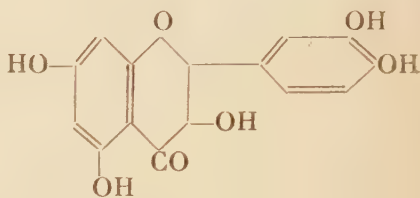
(1) On notera également la parenté de constitution de la catéchine avec l'équol, substance isolée par MARRIAN et ses collaborateurs de l'urine de Jument et qui est un dérivé dihydroxylé du phényl-3-chromane.



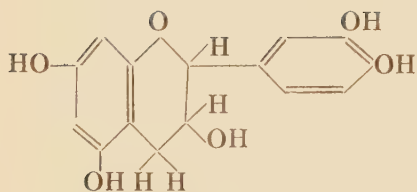
Hespérétol



Eriodictyol



Quercétol



Catéchine

Vu et approuvé :

Paris, le 11 décembre 1942.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

PAUL MONTEL.

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

GILBERT GIDEL.

